

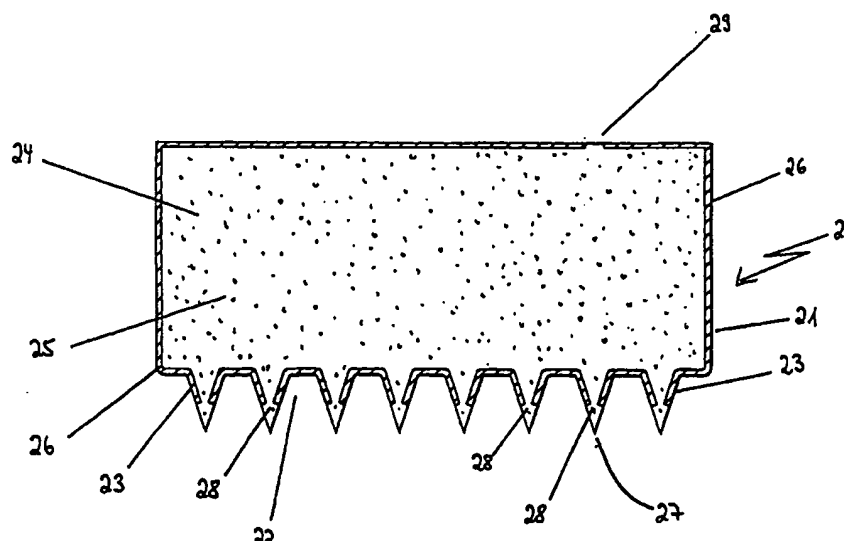
**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <p style="text-align: center;"><b>A61M 37/00</b></p>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/03718</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Februar 1997 (06.02.97)		
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;">           (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/03090            (22) Internationales Anmeldedatum: 15. Juli 1996 (15.07.96)             (30) Prioritätsdaten:                    195 25 607.7      14. Juli 1995 (14.07.95)      DE             (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):                    BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; D-55216                    Ingelheim am Rhein (DE).             (72) Erfinder; und            (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): EICHER, Joachim [DE/DE];                    Gustav-Korthen-Allee 24, D-44227 Dortmund (DE).                    ZIERENBERG, Bernd [DE/DE]; Goethestrasse 1, D-55411                    Bingen (DE).         </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;">           (81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, TR, UA, US, UZ, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).             Veröffentlicht                    Mit internationalem Recherchenbericht.         </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/03090 (22) Internationales Anmeldedatum: 15. Juli 1996 (15.07.96)  (30) Prioritätsdaten: 195 25 607.7      14. Juli 1995 (14.07.95)      DE  (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): EICHER, Joachim [DE/DE]; Gustav-Korthen-Allee 24, D-44227 Dortmund (DE). ZIERENBERG, Bernd [DE/DE]; Goethestrasse 1, D-55411 Bingen (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, TR, UA, US, UZ, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/03090 (22) Internationales Anmeldedatum: 15. Juli 1996 (15.07.96)  (30) Prioritätsdaten: 195 25 607.7      14. Juli 1995 (14.07.95)      DE  (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): EICHER, Joachim [DE/DE]; Gustav-Korthen-Allee 24, D-44227 Dortmund (DE). ZIERENBERG, Bernd [DE/DE]; Goethestrasse 1, D-55411 Bingen (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, TR, UA, US, UZ, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.			

(54) Title: TRANSCORNEAL DRUG-RELEASE SYSTEM

(54) Bezeichnung: TRANSCORNEALES ARZNEIMITTELFREIGABESYSTEM



(57) Abstract

The invention concerns a novel transcorneal drug-release system.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues transcorneales Arzneimittel-freigabesystem.

BEST AVAILABLE COPY

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

### Transcorneales Arzneimittelfreigabesystem

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Arzneimittelfreigabesystem zur kontrollierten Abgabe von Arzneimitteln über einen längeren Zeitraum.

Erfindungsgemäß beansprucht wird ein transcorneales System zur kontrollierten Zuführung von Arzneimitteln unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes, das im wesentlichen aus einer Vorrichtung besteht, die es ermöglicht unter Umgehung der cornealen Hautschichten ein Medikament über einen längeren Zeitraum zu applizieren.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung besteht im wesentlichen aus einem Reservoir für das Arzneimittel und mindestens einem - typischerweise mehreren - mit kapillaren Öffnungen versehenen Mikrostacheln, die so mit dem Reservoir in Verbindung stehen, daß das Arzneimittel in Form einer wirkstoffhaltigen Lösung aus dem Reservoir in die Mikrostacheln gelangt. Bei Aufsetzen des transcornealen Systems auf die Haut wird das Stratum corneum und gegebenenfalls die Epidermis von den Mikrostacheln durchdrungen, so daß ein direkter Zugang zur innervierten Hautschicht gegeben ist. Damit kann das Arzneimittel aus dem Reservoir durch die kapillaren Öffnungen der Mikrostacheln bis in vaskularisierte Abschnitte der Haut gelangen, um dort über das kapillare Kreislaufsystem in den Blutkreislauf aufgenommen zu werden. Anstelle der Mikrostacheln können auch Mikroschneiden verwendet werden, die dann beim Aufsetzen des Systems die Haut einritzen.

Ein wesentlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Systems ist es, daß die Hauptbarriere für transdermal applizierte Arzneistoffe - das Stratum corneum - bei dem erfindungsgemäßen System umgangen wird. Gerade die individuell unterschiedlichen Eigenschaften der obersten Hornschicht bei Patienten sind Ursache dafür, daß es bei einer transdermalen Applikation von Wirkstoffen zu Problemen wie mangelnder Bioverfügbarkeit und Allergien kommt. Ein besonderer Vorteil der transcornealen Applikation ist es, daß diese Applikationsart nicht nur auf solche Wirkstoffe beschränkt ist, die durch die Haut penetrieren, wie es beispielsweise bei der transdermalen Applikation der Fall ist. Geeignete Wirkstoffe

sind beispielsweise Schmerzmittel - wie z. B. Morphine, Naltrexon, Fentanyl, Oxymorphon; anti-Parkinsonmittel - wie beispielsweise L-Dopa, Pramipexol; Herz-Kreislaufmittel, Nitroglycerin, Mittel gegen Bluthochdruck und vasodilatorische Erkrankungen wie beispielsweise Clonidin, Nifedipine, Verapamil, Diltiazam; Antikoagulantien wie beispielsweise Heparin, Hirudin; Mittel zur Langzeittherapie bei Krebserkrankungen und Immunerkrankungen; Mittel zur Langzeitbehandlung bei der Suchttherapie; Peptide; ACE-Hemmer; Neurokininantagonisten; Hormone - wie beispielsweise Oestradiol.

Üblicherweise liegt der Wirkstoff in Form einer Lösung vor, um einen einwandfreien Transport durch die kapillaren Öffnungen der Mikrostacheln des transcornealen Systems zu gewährleisten. Prinzipiell können alle physiologisch verträglichen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische, in denen sich der Wirkstoff in ausreichender Menge löst, verwendet werden. Unter einer ausreichenden Menge werden solche Konzentrationen an Wirkstoff im Lösungsmittel verstanden, die es ermöglicht, eine therapeutisch wirksame Menge Wirkstoff applizieren zu können.

Bevorzugte Lösungsmittel sind Wasser und Ethanol. Sollte es notwendig sein, können zur Erhöhung der Löslichkeit des Wirkstoffes im Lösungsmittel Lösungsvermittler und Komplexbildner verwendet werden. Empfindliche Wirkstoffe können zur Erhöhung der Lagerstabilität mit Zusätzen versehen werden.

Das erfindungsgemäße System enthält ein Reservoir zur Speicherung der Wirkstofflösung, wobei eine flüssigkeitsleitende Verbindung zwischen dem Reservoir und den Mikrostacheln es ermöglicht, daß das Arzneimittel aus dem Reservoir durch die kapillaren Öffnungen der Mikrostacheln bis unter das "Stratum corneum" gefördert wird, so daß das Arzneimittel unter Umgehung der äußeren Hautschichten direkt in den Blutkreislauf eingebracht werden kann.

Der Transport des Medikaments - beispielsweise in Form einer wässrigen Lösung - kann einerseits "passiv", d.h. durch das vorhandene Konzentrationsgefälle zwischen der Konzentration der Wirkstofflösung im Reservoir und im Blut, oder "aktiv", beispielsweise durch einen im Reservoir gespeicherten Überdruck, elektrostatische oder kapillare Kräfte, oder eine im System integrierte Pumpe erfolgen. Bevorzugt ist der aktive Transport der Wirkstofflösung - beispielsweise durch eine Pumpe oder eine piezoelektrische Membran. Der Volumenstrom (ml/Zeit) des Medikaments kann

durch ein oder mehrere zusätzliche(s) Ventil(e) oder eine Drosselstrecke zwischen Reservoir und den Mikrostacheln eingestellt, bzw. kontrolliert werden.

In Abhängigkeit der Größe des Reservoirs, der Wirkstoffkonzentration sowie der erforderlichen therapeutischen Dosierung ist das erfindungsgemäße transcorneale System für eine Applikationsdauer von einem über mehreren Tagen bis zu 4 Wochen oder länger, bevorzugt von 7 - 14 Tagen, geeignet.

In einer Ausführungsform ist das System bezüglich seiner Abmessungen und seinem Gewicht so weit miniaturisiert, daß es ohne weiteres über einen längeren Zeitraum auf der Haut bzw. in der Haut fixiert - ähnlich einem Pflaster oder einer Armbanduhr - getragen werden kann. Die Befestigung des transcornealen Systems kann mittels eines Armbandes, einem hautverträglichen Kleber oder auch durch die Mikrostacheln selbst erfolgen.

Die Herstellung des erfindungsgemäßen Systems sowie die Befüllung des Reservoirs erfolgen unter kontrollierten Bedingungen - aus Gründen der Arzneimittelsicherheit kann das erfindungsgemäße System bis zum Gebrauch unter sterilen Bedingungen luftdicht verpackt, bzw. versiegelt sein.

Üblicherweise bilden Reservoir und Mikrostacheln des erfindungsgemäßen Systems eine einteilige oder mehrteilige konstruktive Einheit in einem Gehäuse. Es sind aber Ausführungsformen denkbar, in denen Reservoir und Mikrostachel konstruktiv voneinander getrennt sind und durch einen dünnen Schlauch oder eine Kapillare miteinander verbunden sind. Dies ist besonders dann vorteilhaft, wenn größere Arzneimittelmengen über einen längeren Zeitraum appliziert werden sollen.

Von entscheidender Bedeutung für die Funktion des erfindungsgemäßen transcornealen Systems ist die technische und konstruktive Ausführung der Mikrostacheln, sowie der kapillaren Öffnungen, die zur Zuführung der Wirkstofflösung dienen.

Zur Durchdringung des Stratum corneum ist es erforderlich, daß die Mikrostacheln eine Länge von mindestens 10  $\mu\text{m}$ , bevorzugt 50 - 100  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt bis zu 1mm aufweisen. Die erfindungsgemäßen Mikrostacheln verlaufen konisch bzw. zylindrisch, wobei die Verrundungsradien der Stachelspitzen typischerweise im  $\mu\text{m}$ -Bereich, bevorzugt kleiner als 10  $\mu\text{m}$  sind. Hierdurch wird die Verletzung der Haut

und die Schmerzempfindlichkeit bei der Applikation möglichst gering gehalten. Um eine ausreichende Zuführung an Wirkstofflösung in den kapillaren Blutkreislauf des Patienten sicherzustellen, weisen die erfindungsgemäßen Mikrostacheln kapillare Öffnungen, beispielsweise in Form von Bohrungen oder Schlitzten oder einer Kombination von beidem auf. Mikrostacheln aus einem Material definierter Porosität - ermöglichen ebenfalls eine Zuführung der Wirkstofflösung.

Besondere Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Mikrostacheln können beispielsweise kapillare Öffnungen in Form einer Kombination aus einer zentralen Bohrung mit Schlitzten nach außen aufweisen.

Der Transport der Wirkstofflösung kann in Abhängigkeit der Viskosität der Lösung durch mechanische, elektrische, chemische und/oder oberflächenaktive Kräfte unterstützt, bzw. reguliert werden. Aus Gründen der Redundanz - aber auch zur Einstellung des Volumenstroms und des Leitungswiderstandes - kommen pro transcornealem System, bevorzugt eine Vielzahl von Mikrostacheln zum Einsatz. Üblicherweise sind die Mikrostacheln auf einer Fläche angeordnet, die die der Haut zugewandte Seite des transcornealen Systems bildet. Diese Fläche kann zwischen wenigen Quadratmillimetern und einigen Quadratzentimetern betragen. Eine typische Anzahl von Mikrostacheln liegt zwischen 10 und 100, wobei diese Angabe in keiner Weise den Erfindungsgedanken limitieren soll.

Der Wirkstoff, aus dem die Mikrostacheln gefertigt sind, muß hautverträglich und biokompatibel sein. Im Sinne einer kostengünstigen Massenfertigung sind neben keramischen Materialien, Gläser und Metalle - beispielsweise Titan - geeignet. Leicht zu verarbeitende Kunststoffe sind zu bevorzugen. Biologisch abbaubare Polymere - wie z.B. Polylactide und andere - haben den Vorteil, daß eventuell in der Haut zurückbleibende Materialpartikel der Stacheln abgebaut werden können. Bioabbaubare Polymere sind seit längerem aus dem Stand der Technik bekannt und haben sich beispielsweise als Nahtmaterial und Knochenschienen bewährt.

Figur 1 zeigt eine besonders einfache Ausgestaltung des transcornealen Systems (20) in einem axialen Schnitt. Das System besteht aus einem Behälter (21) mit am Boden (22) angeformten Mikrostacheln (23). Der Innenraum des Behälters dient als Reservoir (24) zur Aufnahme der Wirkstofflösung (25). In Abhängigkeit der Viskosität liegt die Wirkstofflösung als solche direkt im Reservoir vor, oder ist einer Matrix - z.B. aus einem saugfähigen Material oder einem Polymer - gespeichert.

Behälter und Mikrostacheln besitzen eine flüssigkeitsdichte Außenwand (26), die mechanisch so stabil ist, daß das System zur Aktivierung der Arzneimittelfreigabe auf die Haut aufgesetzt und die Mikrostacheln mit leichtem Druck in die Haut gedrückt werden können. Da die Außenwand (26) im Bereich der Spitzen (27) der Mikrostacheln durchbrochen ist und eine Austrittsöffnung (28) bildet, kann die Wirkstofflösung infolge der Kapillarkraft unter Umgehung der transcornealen Hautschicht in das Kapillarkreislaufsystem gelangen und von dort seine systemische Wirkung entfalten. Im Bereich des Reservoirs ist gegebenenfalls eine Einrichtung vorgesehen um einen Druckausgleich - Belüftung (29) - zu schaffen. Üblicherweise ist die Belüftung mit einem Filter versehen, damit Verunreinigungen nicht in das System gelangen können. Zur Unterstützung des Volumenstromes der Wirkstofflösung kann eine Einrichtung vorgesehen sein, damit das Reservoir zusätzlich mit Druck beaufschlagt werden kann. Die Befüllung des Systems erfolgt beispielsweise durch Injektion der Wirkstofflösung in das Reservoir, durch Eintauchen des Systems in eine Wirkstofflösung oder durch Einsetzen einer wirkstoffgetränkten Matrix in das System. Es ist selbstverständlich, daß im letztgenannten Fall das transcorneale System zweiteilig aufgebaut ist, beispielsweise aus einem unteren Teil, der die Mikrostacheln bildet und einem oberen Teil, mit dem das System nach Einsetzen der Wirkstoffmatrix verschlossen wird. Je nach Art des Wirkstoffs kann dieser in einem wässrigen oder organischen physiologisch verträglichem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in gelöster Form vorliegen. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Wasser, Ethanol, Propanol und deren Gemische. Die Wirkstoffe können jedoch auch in einer Matrix aus einem Gel - beispielsweise aus einem polymeren Material - gelöst sein.

Als Material für die Herstellung des Behälters und der Mikrostacheln kommen in erster Linie Thermoplaste in Frage, die ausgehend von einem feinkörnigen Granulat in einer Form gesintert werden können. Durch geeignete Wahl der Parameter Druck, Temperatur (typischerweise und unterhalb der Schmelztemperatur des Materials) und Zeit wird eine reproduzierbare Porösität (typisch 50 %) eingestellt. Durch anschließendes gezieltes Aufschmelzen der Bauteiloberfläche wird diese verschlossen, so daß ein poröses Behältnis mit dichter Außenwandung entsteht. Wandungsbereiche, die durchlässig gehalten werden sollen, wie z.B. die Entlüftungen, die Stachelspitzen, werden durch Kühlung unterhalb der Schmelztemperatur gehalten. Zum Abdichten der porösen Wandung kommen des weiteren auch Beschichtungen und Versiegelungen in Frage, die aber fertigungstechnisch einen höheren Aufwand bedingen. Grad der Porösität und

Austrittsquerschnitte an den Stachelspitzen sind in gewissen Grenzen variierbar und somit Parameter für die Einstellung der Dosierate. Andere geeignete Materialien sind beispielsweise Polyethylene, Polypropylene oder Polysulfone.

Ein weiterentwickeltes System ist in Figur 2 dargestellt. Das transcorneale System (30) besteht aus einem Gehäuseunterteil (31a) und einem Gehäuseoberteil (31b). Das Gehäuseunterteil (31a) enthält auf der Hautoberfläche zugewandten Seite Mikrostacheln (32) mit den kapillaren Öffnungen (33), von denen in der Zeichnung zur besseren Darstellung nur drei - aber vergrößert - dargestellt sind. Das Reservoir (34) für die Wirkstofflösung wird durch einen beweglichen Kolben (37) und an den Seiten zu dem Gehäuseunterteil durch eine Faltenbalgdichtung (38) gebildet. Die Faltenbalgdichtung kann selbstverständlich durch andere Dichtungsmaßnahmen, beispielsweise eine paßgenaue Führung des Kolbens in dem Gehäuseunterteil, ersetzt werden. Das Gehäuseoberteil enthält die Mikropumpe (39), die einen definierten Druck auf den Kolben ausübt und damit den Wirkstoff durch die Mikrostacheln in das Kapillarkreislaufsystem appliziert. Auf der Innenseite des Gehäuseunterteils können vor den kapillaren Öffnungen Mikroventile (39a) angeordnet sein, um eine vorzeitige Freigabe des Arzneimittels zu verhindern. Der Druck auf den Kolben kann durch die Pumpe pneumatisch erfolgen, kann aber auch in einer anderen Ausführungsform über einen miniaturisierten Elektromotor und ein daran angeschlossenes Getriebe auf rein mechanischem Weg erfolgen.

Zur Verbesserung der Steuer- und Regelbarkeit der Wirkstoffdosierung kann das System um Mikrosensoren (39c), Mikroaktuatoren (39e), z. B. zur aktiven Ansteuerung der Mikroventile (nicht dargestellt), einen elektronischen Schaltkreis (39b) mit Ein-Ausgabe-Möglichkeit (39d) und eine Stromversorgung erweitert werden. Die Sensoren dienen in erster Linie der Erfassung und Überwachung von Regel- und Störgrößen, wie z.B. der Wirkstoffkonzentration im Blut, der Temperatur oder Aktivität des Patienten, und der Erfassung und Überwachung von Systemgrößen, wie z.B. Zeit, Durchfluß, Druck, Temperatur. Der Speicherbereich des elektronischen Schaltkreises ist mit Solldaten und Parametern vom Hersteller oder vom Arzt bzw. Patienten über eine geeignete Schnittstelle programmierbar. Die Meßwerte der Sensoren werden von der Elektronik erfaßt und weiterverarbeitet. Gemäß der vorgegebenen Steuer- und Regelfunktion werden hieraus die Stellsignale für die Mikroaktuatoren abgeleitet.



Ein wesentlicher Bestandteil des erfindungsgemäßen transcornealen Systems ist die Ausgestaltung der Mikrostacheln.

Ausführungsformen von Stacheln (41) sind in Figur 3 dargestellt. Figur 3a zeigt einen an der Spitze porös und damit für die Wirkstofflösung durchgängig gehaltenen Stachel (41). Figur 3b ist ein Stachel (42) mit einer vollständig dichten Außenwandung dargestellt. Die Spitze besitzt einen Fortsatz (44), der beim Einstechen an seiner Wurzel, der konstruierten Sollbruchstelle (43), abbricht und damit an der Bruchstelle die zuvor dichte Stachelspitze öffnet. Eine andere Möglichkeit der Öffnung der Stachelspitzen besteht darin, die durch eine Siegelfolie (45) zunächst verschlossenen Dornspitzen bei Anbruch abzuziehen und damit die Stachelspitzen "aufzureißen" (Fig. 3c). Zur Verankerung des transcornealen Systems können Widerhaken an den Stacheln angeformt werden, s. Fig. 3d. Die Stacheln sind grundsätzlich aus einem biologisch verträglichem Material gefertigt, wie beispielsweise Metalle, Keramiken und Polymere, wie beispielsweise bioabbaubare Polymere auf der Basis von Glykolid und/oder Laktid, möglicherweise als Copolymere mit anderen biologisch abbaubaren Polymeren. Die Stacheln können auch aus einem porösen, für den Wirkstoff durchlässigem Material gefertigt sein, beispielsweise thermoplastische Kunststoffe, so daß der Wirkstoff über die gesamte Fläche der Stacheln abgegeben wird.

Figur 4 zeigt ein wannenartig geformtes Reservoir (50), bei dem die Wirkstofflösung (51) mit einer elastischen Membran (54) nach außen abgeschlossen ist. Je nach Ausführungsform des erfindungsgemäßen transcornealen Systems bilden das Reservoir und die in die Haut eindringenden Mikrostacheln (53) eine konstruktive Einheit. Die Reservoirwandung (55) und die Stacheln (53) sind wie oben beschrieben aus einem porösen Material, deren außenliegende Oberfläche abgedichtet ist. Die Wirkstofflösung wird unter leichtem Überdruck in Wirkstoffmatrix (52) injiziert. Der Überdruck wird von der elastischen Membran (54) gehalten und steht somit zur Konstanthaltung der Durchflußrate zur Verfügung. Der Durchfluß kann von außen (Patient) durch Drücken der Membran auch kurzzeitig erhöht werden, um eine zusätzliche Dosis zu ermöglichen. Figur 4a zeigt das erfindungsgemäße System im Anfangszustand, die nach außen gewölbte Membran (54) sorgt dafür, daß die Wirkstofflösung unter Druck steht und in das Wirkstoffreservoir (52) gedrückt wird. Der Wirkstoff gelangt über die Mikrostacheln (53) durch die transcorneale Hautschicht zur Erzielung einer Systemischen Wirkung.

Figur 4b zeigt die Membran (54) nachdem ein Großteil der Wirkstofflösung aufgebraucht ist.

Figur 5 zeigt einen Schnitt durch ein transcorneales System (1). Das Gehäuse (10) enthält ein Wirkstoffreservoir (2), das an seiner Oberseite durch einen Faltenbalg (3) abgeschlossen ist. In dem Wirkstoffreservoir befindet sich die Wirkstofflösung (4), die an der unteren Seite des Wirkstoffreservoirs über einen Einlaßkanal (5) in eine Pumpkammer (6) gelangt. Über einen Auslaßkanal (7) gelangt die Wirkstofflösung zu den an der Unterseite des Gehäuses angeordnete Mikrostacheln (8) und von dort durch die kapillaren Öffnungen (9) der Mikrostacheln nach außen. Die Gehäuseseitenteile (10a) und die Gehäuseunterseite (10b) bilden zusammen mit den Mikrostacheln eine konstruktive Einheit, bevorzugt aus einem thermoplastischen Kunststoff. Der Deckel des Gehäuses enthält die Energieversorgung in Form einer Batterie (11) sowie eine elektronische Steuerung (12), eine Belüftung (13) ermöglicht, daß der Faltenbalg bei der Abgabe von Wirkstofflösung durch die Mikrostacheln sich diesem verringerten Volumen anpassen kann. Die Förderung der Wirkstofflösung erfolgt durch eine piezoelektrische Membran (14), die eine elektrisch angesteuerte Pumpbewegung ausführt. Der Einlaßkanal (5) ist derart gestaltet, daß die Wirkstofflösung durch die piezoelektrische Membran (14) zu den Auslässen der Mikrostacheln gepumpt wird. Dies erfolgt entweder durch ein Ventil oder dadurch daß der Querschnitt des Einlaßkanals geringer als der des Auslaßkanals (7) ist. Vor dem Gebrauch des transcornealen Systems sind die Mikrostacheln durch einen Stachelschutz (15), beispielsweise in Form einer Kappe, geschützt.

Figur 6 zeigt einige Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Mikrostachel in einem Schnitt und einer Draufsicht.

Figur 6a zeigt einen Mikrostachel mit einer zentralen Öffnung (9) und zylindrischer Außenform (8) und einem konischen Spitze (10).

Figur 6b zeigt einen Mikrostachel mit einer Öffnung in Form eines Schlitzes (9) und zylindrischer Außenform (8).

Figur 6c zeigt einen Mikrostachel mit abgeflachten Außenseiten (8), wobei die Öffnung in Form eines Schlitzes angeordnet ist.

Figur 6d zeigt einen Mikrostachel mit zylindrischer Außenform und schräger Spitze (10).

Figur 6e zeigt eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Mikroschneiden, die anstelle der Mikrostacheln verwendet werden können in einem Schnitt und einer Draufsicht.

Die Öffnungen (9) für die Wirkstofflösung befindet sich überlicherweise dicht neben der Schneide (8a) an der Unterseite (10b) des Reservoirs (siehe Figur 5), so daß die Wirkstofflösung von dort durch die geritzte Hautoberfläche gelangt und ihre systemische Wirkung entfalten kann.

Figur 6f zeigt eine Ausführungsform einer Mikroschneide in Form eines Kornes mit spitzen - die Haut ritzenden - Kanten (8b). Die Öffnung(en) (9) befinden sich im näheren Bereich des Kornes.

Die Abmessungen der Mikroschneiden haben in etwa dieselbe Größenordnung wie die bereits beschriebenen Mikrostacheln.

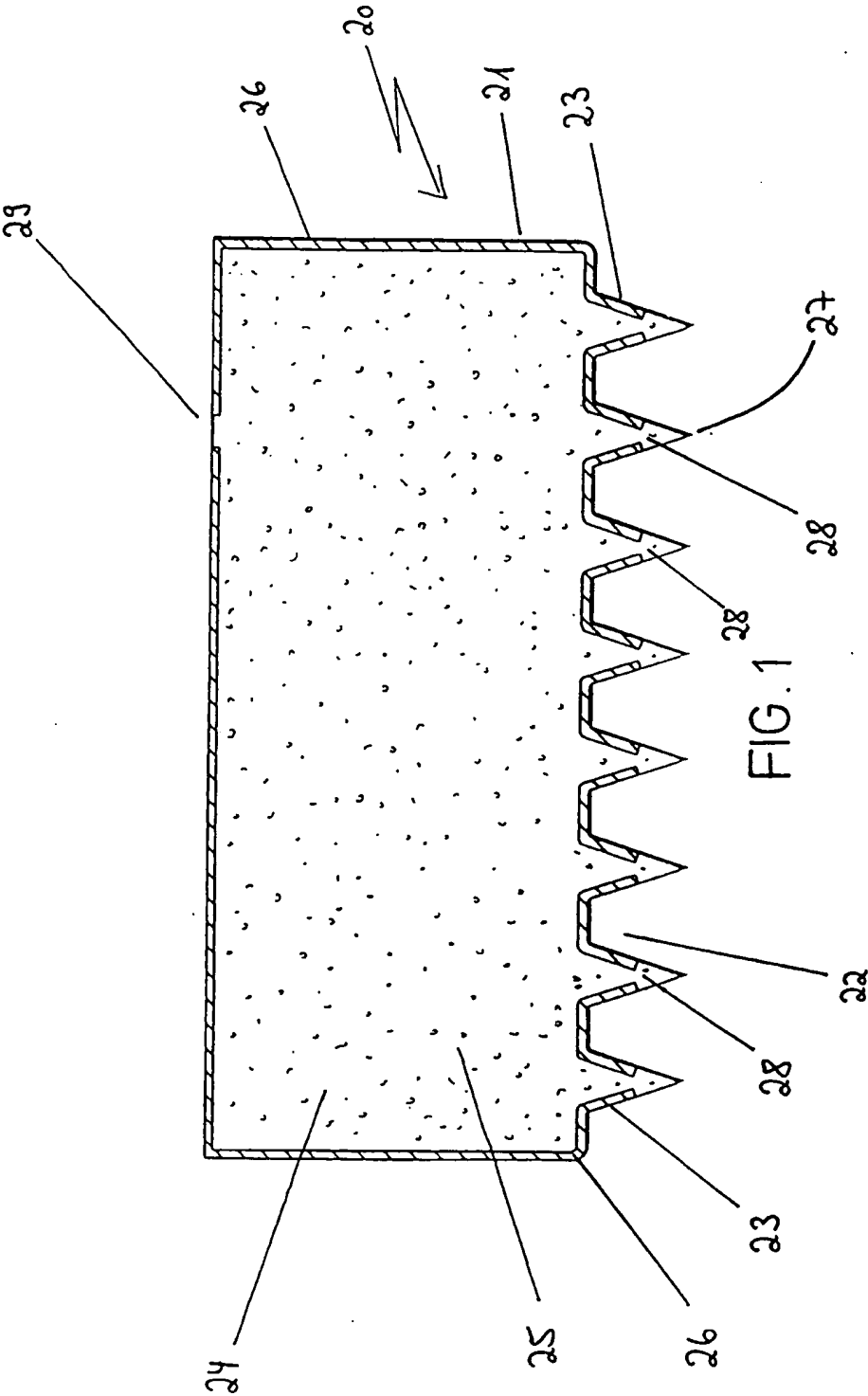
Die einzelnen Mikrostacheln bzw. Mikroschneiden sind typischerweise auf der Unterseite des transcornealen Systems angeordnet und bilden eine konstruktive Einheit; ihre Anzahl beträgt beispielsweise zwischen 10 und 100.

Die Dosierung des Arzneimittels kann über die Volumenströme gesteuert werden, die wiederum von der Summe der Querschnitte der Öffnungen der Mikrostacheln abhängig ist.

Patentansprüche

- 1) Transcorneales System zur kontrollierten Freigabe von Arzneimitteln enthaltend ein Wirkstoffreservoir sowie eine Vorrichtung mit Mikrostacheln oder Mikroschneiden zur Applikation des Wirkstoffes.
- 2) Transcorneales System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrostacheln bzw. die Mikroschneiden eine Länge (Tiefe) aufweisen, die mindestens der Dicke der cornealen Hautschichten entspricht.
- 3) Transcorneales System zur kontrollierten Freigabe von Arzneimitteln enthaltend ein Wirkstoffreservoir sowie einer Vorrichtung mit Mikrostacheln durch die der Wirkstoff in Form einer Lösung appliziert wird.
- 4) Transcorneales System nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß es auf der Haut zugewandte Seite eine Vielzahl von Mikrostacheln enthält.
- 5) Transcorneales System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Vorrichtung enthält, die es ermöglicht, den Wirkstoff aus dem Reservoir durch die Öffnungen der Mikrostacheln in die Haut zu fördern.
- 6) Transcorneales System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Vorrichtung für die Energieversorgung des Systems enthält.
- 7) Transcorneales System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es Vorrichtungen zur Kontrolle und Steuerung der Wirkstofffreigabe enthält.
- 8) Transcorneales System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest eine Begrenzungsfläche des Reservoirs beweglich gestaltet ist.

- 9) Mikrostachel zur Applikation von Arzneimittellösungen dadurch gekennzeichnet, daß er eine Länge von mindestens 10 µm aufweist.
- 10) Mikrostachel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch daß er mindestens eine kapillare Öffnung in Form von (einer) Bohrung(en) und/oder Schlitz(en) aufweist.
- 11) Mikrostacheln nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß er integraler Bestandteil des Wirkstoffreservoirs ist.
- 12) Mikrostachel nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß er aus einem thermoplastischen Kunststoff besteht.
- 13) Mikrostachel nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß er eine Spitze mit einem Krümmungsradius von weniger als 10 µm aufweist.
- 14) Mikrostachel nach einem der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß er aus einem porösen - flüssigkeitsdurchlässigem Material besteht.
- 15) Verwendung eines transcornealen Systems, wie in einem der Ansprüche 1 bis 8 definiert, zur kontrollierten Freigabe von systemisch wirkenden Arzneimitteln.



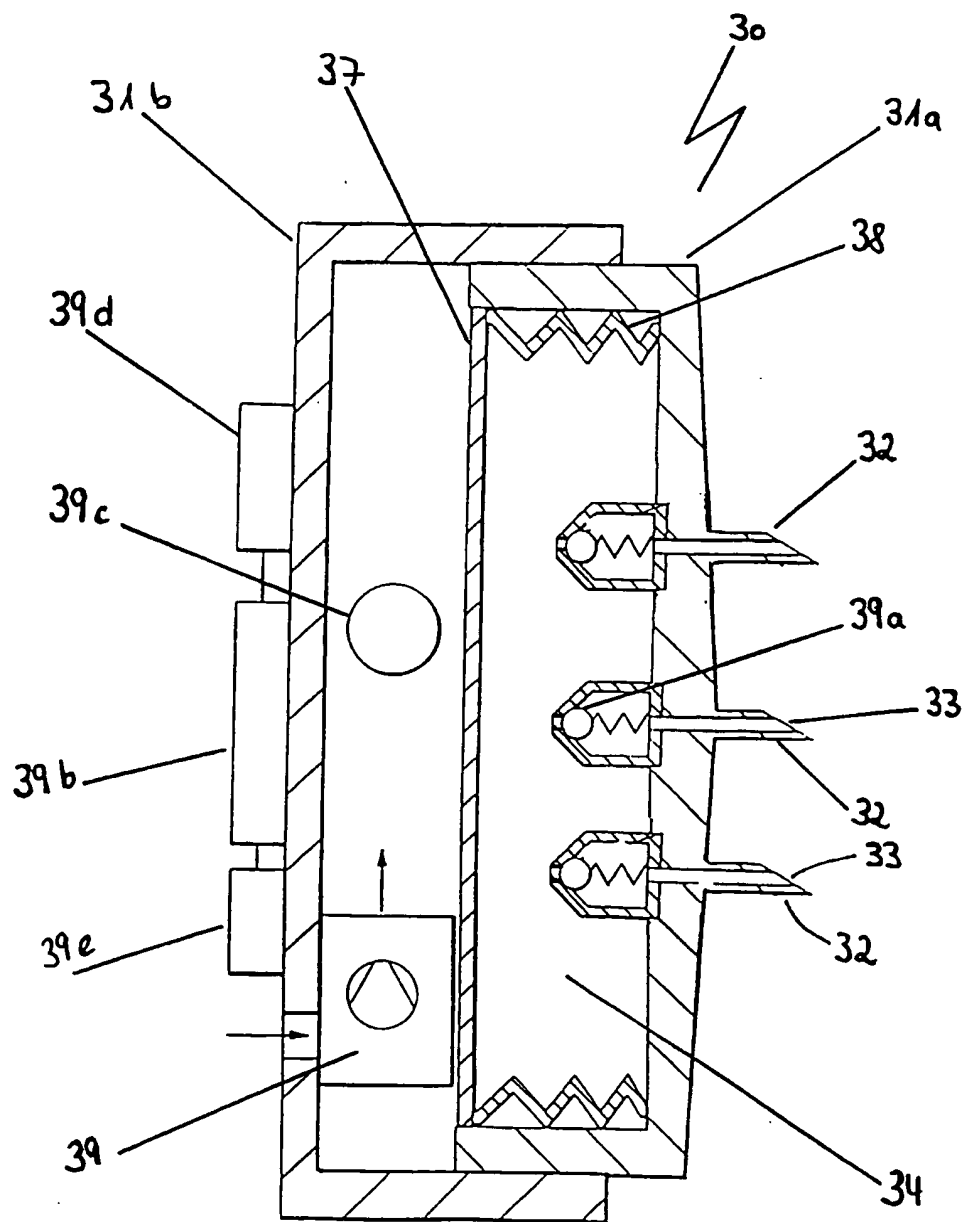


FIG. 2

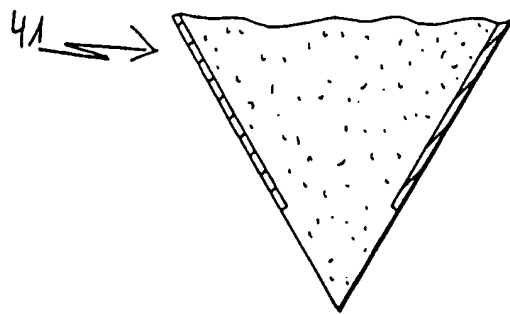


FIG. 3a

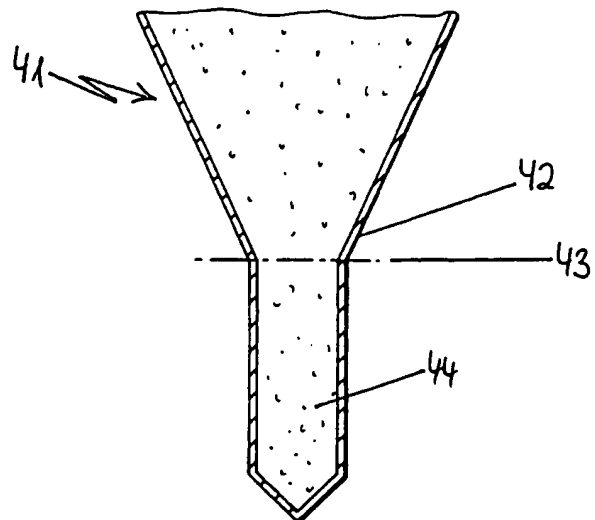


FIG. 3b

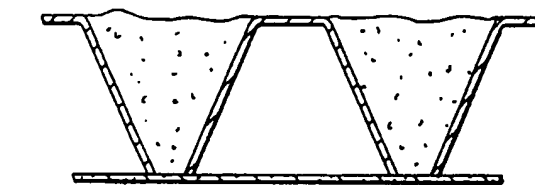


FIG. 3c

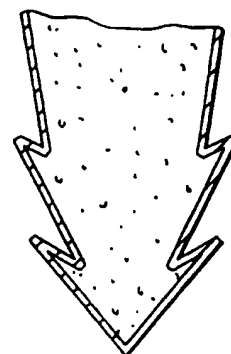
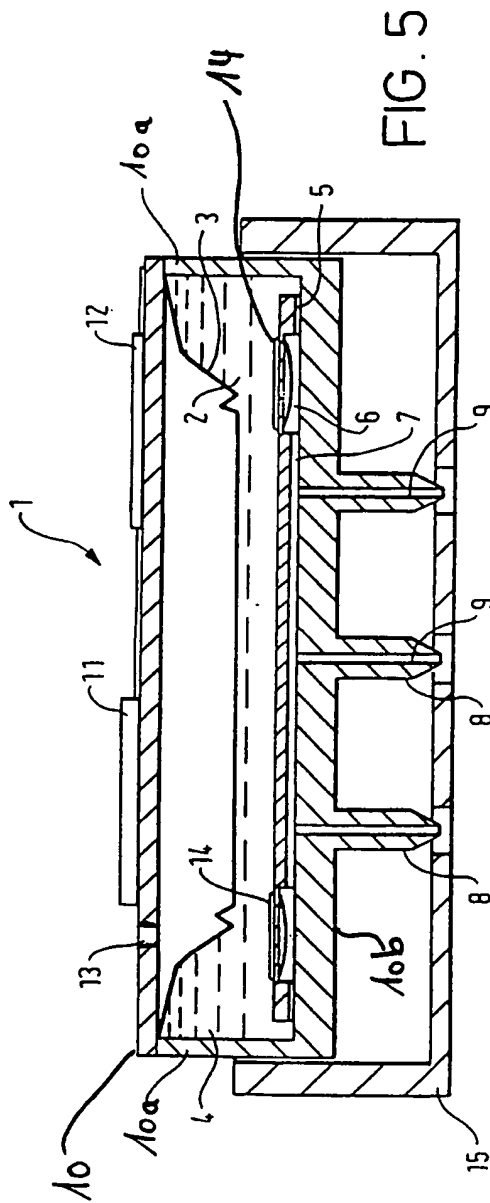
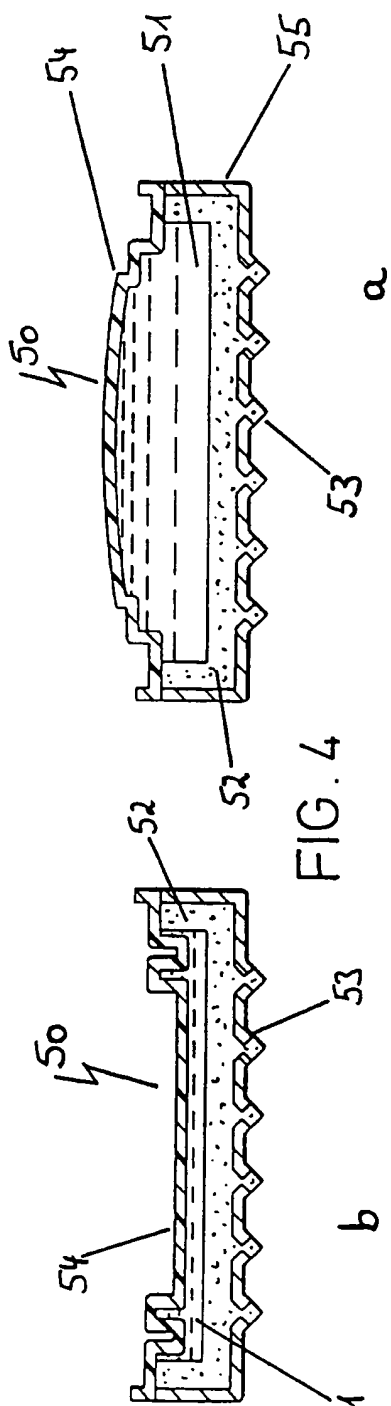


FIG. 3d





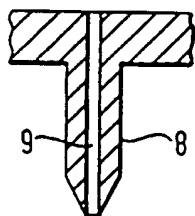
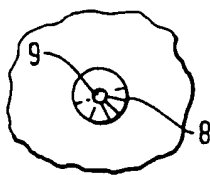


FIG. 6a

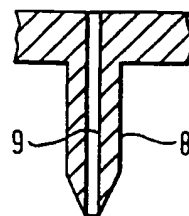
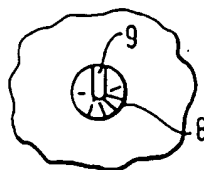


FIG. 6b

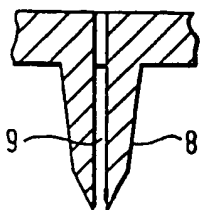
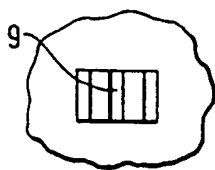


FIG. 6c

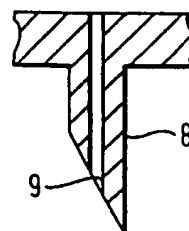
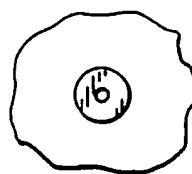


FIG. 6d

6/6

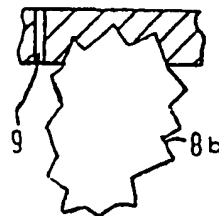
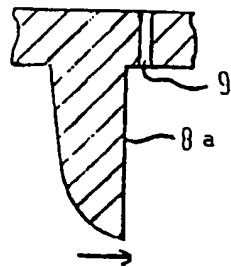
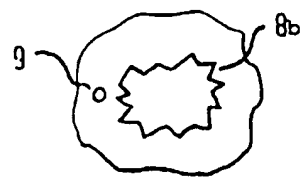
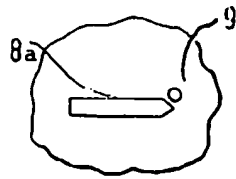


FIG. 6 e

FIG. 6 f

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 96/03090

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61M37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 964 482 A (GERSTEL) 22 June 1976 see the whole document ---	1-5,7-15
X	GB 2 221 394 A (EILERTSEN) 7 February 1990  see page 3, line 9 - page 4, line 24; figures ---	1,3-5,8, 15
A	EP 0 513 879 A (DRUG DELIVERY SYSTEMS) 19 November 1992 see abstract; figures ---	1,3,6
P,X	DE 195 18 974 A (SAMSUNG) 30 November 1995 see abstract; figures -----	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 November 1996

Date of mailing of the international search report

19/11/96

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Kousouretas, I

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/03090

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-3964482	22-06-76	NONE	
GB-A-2221394	07-02-90	NONE	
EP-A-513879	19-11-92	US-A- 4622031	11-11-86
		DE-T- 3587518	02-12-93
		EP-A- 0178601	23-04-86
		AU-B- 580585	19-01-89
		AU-A- 3935285	02-05-86
		CA-A- 1226777	15-09-87
		DE-A- 3587518	16-09-93
		EP-A- 0197937	22-10-86
		JP-C- 1828721	15-03-94
		JP-A- 61100264	19-05-86
		KR-B- 9400071	05-01-94
		WO-A- 8602277	24-04-86
		US-A- 4856188	15-08-89
		US-A- 5167617	01-12-92
		US-A- 5224928	06-07-93
		US-A- 4713050	15-12-87
		US-A- 5358483	25-10-94
DE-A-19518974	30-11-95	CA-A- 2149836	24-11-95
		FR-A- 2720002	24-11-95
		JP-A- 8150146	11-06-96

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 96/03090

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61M37/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 3 964 482 A (GERSTEL) 22.Juni 1976 siehe das ganze Dokument ---	1-5,7-15
X	GB 2 221 394 A (EILERTSEN) 7.Februar 1990  siehe Seite 3, Zeile 9 - Seite 4, Zeile 24; Abbildungen ---	1,3-5,8, 15
A	EP 0 513 879 A (DRUG DELIVERY SYSTEMS) 19.November 1992 siehe Zusammenfassung; Abbildungen ---	1,3,6
P,X	DE 195 18 974 A (SAMSUNG) 30.November 1995 siehe Zusammenfassung; Abbildungen -----	1-6

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12.November 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

19.11.96

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kousouretas, I

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internes Aktenzeichen

PCT/EP 96/03090

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-3964482	22-06-76	KEINE	
GB-A-2221394	07-02-90	KEINE	
EP-A-513879	19-11-92	US-A- 4622031	11-11-86
		DE-T- 3587518	02-12-93
		EP-A- 0178601	23-04-86
		AU-B- 580585	19-01-89
		AU-A- 3935285	02-05-86
		CA-A- 1226777	15-09-87
		DE-A- 3587518	16-09-93
		EP-A- 0197937	22-10-86
		JP-C- 1828721	15-03-94
		JP-A- 61100264	19-05-86
		KR-B- 9400071	05-01-94
		WO-A- 8602277	24-04-86
		US-A- 4856188	15-08-89
		US-A- 5167617	01-12-92
		US-A- 5224928	06-07-93
		US-A- 4713050	15-12-87
		US-A- 5358483	25-10-94
DE-A-19518974	30-11-95	CA-A- 2149836	24-11-95
		FR-A- 2720002	24-11-95
		JP-A- 8150146	11-06-96

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**